

氏名	陳 忠
授与した学位	博 士
専攻分野の名称	薬 学
学位授与番号	博 甲 第 1928 号
学位授与の日付	平成11年3月25日
学位授与の要件	自然科学研究科生体調節科学専攻 (学位規則第4条第1項該当)
学位論文の題目	ラットの学習記憶に及ぼすヒスタミン神経系の役割
論文審査委員	教授 亀井 千晃 教授 山本 格 教授 川崎 博己

### 学 位 論 文 内 容 の 要 旨

近年、高齢化社会の到来とともに老年期痴呆症患者が急増している。痴呆の臨床症状の中で、最も一般的な症状は記憶の障害である。また、痴呆患者の脳内においては、種々の神経伝達物質の含量が減少することが報告されているが、ヒスタミンに関しては不明である。本研究はラットの学習記憶に対するヒスタミン神経系の役割およびその機序を明らかにする目的で行動薬理学ならびに神経化学的方法を用いて検討した。両側背側海馬破壊により生ずる記憶障害は、ヒスチジンの腹腔内投与およびヒスタミンの側脳室内投与で改善されることが判明した。脳内ヒスタミンの含量を特異的に減少させる $\alpha$ -フルオロメチルヒスチジンの投与により記憶障害が生ずること、およびヒスタミンまたはヒスチジンの投与でこの記憶障害が改善されることが判明した。ヒスタミンによる学習記憶の改善作用は、 $H_1$  および  $H_3$  受容体を介して発現していることが明らかとなった。また、ヒスタミンによる効果は  $H_1$  受容体を介してアセチルコリン神経系および NMDA 受容体と密接に関与している可能性が見出された。

## 論文審査結果の要旨

高齢化社会の到来とともに老人性痴呆患者が急激に増加している。痴呆の臨床症状の中で、最も一般的な症状は記憶の障害である。また痴呆患者の脳内で各種の神経伝達物質の含量が減少していることが報告されているが、ヒスタミンに関しては不明である。本研究はラットの学習記憶に対するヒスタミン神経系の役割およびその作用機序を明らかにする目的で行動薬理ならびに神経化学的手法を用いて検討した。海馬を破壊することにより生ずる記憶障害は、ヒスチジン腹腔内投与およびヒスタミンの側脳室内投与で改善されることが判明した。脳内ヒスタミン含量を特異的に減少させる $\alpha$ -フルオロメチルヒスチジンの投与により、記憶障害が生ずること、およびヒスタミンまたはヒスチジンの投与でこの記憶障害が改善されることを見出した。ヒスタミンによる学習改善作用は  $H_1$  および  $H_3$  受容体を介すること、またアセチルコリン神経系および NMDA 受容体と密接に関与していることを見出した。

以上の知見は学習行動に対するヒスタミンの役割を明らかにした点で有意義な研究であり、博士（薬学）の学位論文に値する。